

Comorbidités chez le patient infecté par le VIH

La moitié des patients décèdent de causes non directement liées à l'infection. Outre les maladies cardiovasculaires, trois comorbidités dominant dont les effets sont favorisés par l'allongement de la durée de vie : les cancers, avec le rôle aggravant de cofacteurs tels que le tabagisme et les infections à HPV, les co-infections fréquentes par le VHC et le VHB qui posent d'importants problèmes d'interactions médicamenteuses, enfin les suicides.

Karine Lacombe, Jérôme Pacanowski *

La mise à disposition des antirétroviraux s'est accompagnée d'une diminution spectaculaire du nombre de maladies infectieuses opportunistes classantes du sida et de la mortalité globale liée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cette infection prend donc, dans les pays occidentaux, l'aspect d'une maladie chronique. L'allongement de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH traités par les antirétroviraux s'accompagne d'une modification de la morbidité et de la répartition des causes de mortalité.

L'enquête Mortalité 2000¹ avait pour objectif de décrire la répartition des causes des 964 cas de décès en France en 2000 chez les patients infectés par le VIH et les caractéristiques des patients décédés. Cette enquête a montré que 47 % des décès survenus en 2000 étaient causés par une maladie classante du sida mais que les causes non liées au VIH étaient responsables de 50 % des décès. Parmi les événements définissant le sida, les cancers (lymphome malin non hodgkinien, maladie de Kaposi, lymphome cérébral primitif, cancer du col de l'utérus) représentaient 34 % des

causes de mortalité. Cette enquête a mis en évidence l'émergence des autres causes de mortalité. Ainsi, les cancers non classants du sida (11 %), l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) [9,5 %] et par le VHB (1,5 %), les maladies cardiovasculaires (7 %), le suicide (4 %) et autres maladies neuropsychiatriques (1 %) étaient des causes fréquentes de décès en 2000 chez les patients séropositifs. Chez les patients séropositifs non classés sida, les principales causes de décès étaient le cancer (28 %), l'infection par le VHC (21 %), les maladies cardiovasculaires (13 %) et le suicide (10 %). Une fraction très importante des patients décédés d'événement non classant du sida fumaient du tabac (69 %) ou avaient une consommation excessive d'alcool (45 %). Une nouvelle enquête a été menée en 2005 dont les résultats seront bientôt disponibles, mais on peut d'ores et déjà émettre l'hypothèse que ces tendances seront confirmées, voire amplifiées. Il convient donc de tenir compte dans la pratique clinique quotidienne de l'infection par le VIH en 2005 du poids de ces comorbidités et des intoxications alcoolique et tabagique associées. Un

* Service de maladies infectieuses, hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12. Courriels : karine.lacombe@sat.aphp.fr; jerome.pacanowski@sat.aphp.fr

article de cette monographie est consacré spécifiquement aux troubles cardiovasculaires (v. page 978). Nous nous intéresserons ici, aux cancers non classants du sida, à la co-infection par les virus des hépatites virales, au suicide et à la consommation excessive de tabac et d'alcool chez les patients infectés par le VIH.

CANCER ET VIH

Le cancer est une cause majeure de mortalité chez le patient infecté par le VIH : 28 % des décès en France étaient dus à une maladie néoplasique en 2000.²

Cancers définissant le sida

Les cancers classants du sida représentaient 15 % des causes de décès des patients infectés par le VIH en France, en 2000 (risque relatif = 2,7 ; intervalle de confiance à 95 % : 2,7-2,8).² Le rôle du déficit immunitaire dans la survenue de cancer a été décrit avant l'apparition de l'infection par le VIH, notamment dans le cadre des transplantations d'organe, conséquence d'un déséquilibre entre certains virus oncogènes (virus Epstein-Barr [EBV] notamment) et un système immunitaire rendu déficient par les traitements immunosuppresseurs. L'amélioration du statut immunitaire obtenue en diminuant le traitement immunosuppresseur permet parfois une régression complète des lésions tumorales. Au cours de l'infection par le VIH, le risque de développer certains cancers est plus important que chez les patients séronégatifs : maladie de Kaposi, cancer du col de l'utérus, lymphome non hodgkinien cérébral primitif ou d'autres localisations constituent ainsi des événements définissant le sida selon la classification CDC (*Centers for disease control and prevention*) de 1993 et représentent respectivement 4 %, 0,5 %, 2,8 % et 8,1 % des causes de décès en France, en 2000. Ces tumeurs sont associées et, pour certaines, probablement causées par des virus oncogènes (EBV, HHV8 [*human herpesvirus 8*], HPV [*human papillomavirus*]) dont la persistance et le rôle oncogène sont favorisés par le déficit immunitaire induit par le VIH. La mise à disposition des antirétroviraux a modifié à des degrés divers l'épidémiologie de ces tumeurs.³ Si plusieurs études ont rapporté une très nette diminution de l'incidence de la maladie de Kaposi depuis l'instauration des antirétroviraux, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à une modification d'incidence du cancer invasif du col de l'utérus. Une étude française⁴ montre une diminution très importante de l'incidence des lymphomes cérébraux primitifs, une diminution moindre des autres lymphomes non hodgkiniens et l'amélioration du pronostic de ces lymphomes après 1996, date à partir de laquelle les trithérapies antirétrovirales ont été disponibles. Cependant, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens a relativement moins décliné que celle des maladies infectieuses opportunistes sur la même période.

Cancers ne définissant pas le sida

Les cancers non classants du sida représentaient 13 % des causes de décès des patients infectés par le VIH en France, en 2000.² Le cancer du poumon était au premier rang, suivi par les hépatocarcinomes et la maladie de Hodgkin. La fréquence et le type des différents cancers sont listés dans le tableau. Comparativement aux patients décédés d'une cause non tumorale, ceux qui sont décédés d'une tumeur solide étaient plus souvent de sexe masculin, plus âgés, avec un nombre de lymphocytes CD4 plus élevé, et plus souvent fumeurs.² Avant la mise à disposition des antirétroviraux, les cancers non classants du sida représentaient moins de 1 % des causes de décès dans la population des patients séropositifs. L'augmentation considérable constatée lors de l'enquête Mortalité 2000 reflète l'allongement de l'espérance de vie, et donc le vieillissement des patients infectés par le VIH, la diminution spectaculaire de la mortalité par infection opportuniste, mais pourrait aussi être liée à la durée de l'infection par le VIH et à un éventuel rôle oncogénique temps-dépendant de virus fréquemment associés au VIH (VHC, VHB, HPV, EBV).

Une étude française⁵ a évalué l'incidence des cancers non classants du sida chez les patients séropositifs avant et après l'apparition des antirétroviraux, rapportée à l'incidence des cancers dans la population française générale pour le même sexe et le même âge. Cette étude a montré que :

– l'incidence globale des cancers non classants du sida n'a pas diminué après la mise à disposition des antirétroviraux ;

Répartition de différentes tumeurs malignes (non classante du sida) dans l'enquête Mortalité 2000

Tumeurs solides	103	I Urogénitales	
I Respiratoires		prostate	3
poumon	41	vessie	1
oto-rhino-laryngées	6	pénis	1
pèvre	3	I Gynécologiques	
I Hépatocarcinomes	19	sein	3
I Digestives		utérus	1
pancréas	3	I Cutanées	2
rectum	6	Hémopathies	17
œsophage	1	Maladie de Hodgkin	12
estomac	1	I Autres	
côlon	3	leucémie myéloïde	4
cholango-carcinome	1	myélome	1
I Neurologiques	4		

Tableau D'après réf n° 1.

- les patients séropositifs de sexe masculin ont un risque plus élevé que les hommes séronégatifs de développer un cancer non classant ;
- l'incidence de la maladie de Hodgkin est plus élevée chez les patients séropositifs par rapport à la population générale et elle s'est même élevée après l'apparition des antirétroviraux ;
- l'incidence du cancer du poumon a augmenté après l'apparition des antirétroviraux chez les deux sexes.

Plusieurs études^{3, 6-9} ont confirmé l'augmentation de l'incidence, au cours de l'infection par le VIH, de la maladie de Hodgkin, du cancer anal et du pénis, du cancer du poumon, du mélanome, des cancers cutanés et de certains cancers du testicule. Cet accroissement (risque relatif = 2,7)⁷ pourrait être lié à l'infection par le VIH en elle-même ou bien à des facteurs environnementaux fréquents chez les patients séropositifs (tabagisme,⁹ multipartenariat sexuel et présence du HPV). Ces tumeurs sont caractérisées par une présentation clinique plus agressive que dans la population générale.

Maladie de Hodgkin

L'incidence de la maladie de Hodgkin est environ 10 fois^{7, 10} plus fréquente au cours de l'infection par le VIH; elle a même augmenté depuis l'apparition des trithérapies, à la différence des autres lymphomes. Elle est presque constamment associée à l'EBV et survient en général en l'absence de déficit immunitaire avancé. Elle est d'emblée plus agressive que chez les sujets séronégatifs, avec une grande fréquence des atteintes hépatospléniques, extraganglionnaires et médullaires, une plus grande représentation des formes histopathologiques de mauvais pronostic (forme à cellularité mixte ou à déplétion lymphocytaire) et une moindre réponse à la chimiothérapie. Le pronostic reste mauvais, même après mise en route du traitement antirétroviral : les rémissions complètes sont rares, et le nombre de rechutes est élevé. Le traitement n'est actuellement pas bien codifié, en raison du risque plus élevé que chez le patient séronégatif de complications infectieuses et hématologiques.

Cancer du poumon

L'incidence du cancer du poumon¹¹ semble également être augmentée d'un facteur 3 dans différentes études épidémiologiques,^{5, 7, 9} mais pourrait être attribuable à un autre facteur de risque que le VIH, notamment le tabac. Par rapport à la population générale, le cancer du poumon apparaît à un âge plus précoce et à un stade plus avancé au moment du diagnostic, avec de ce fait un pronostic moins bon. Les adénocarcinomes sont particulièrement fréquents, surtout chez les patients ayant eu une tuberculose pulmonaire¹⁰ et chez qui on note également un tabagisme très important. Le stade au moment du diagnostic ne semble pas corrélé au statut immunitaire, et le mauvais pronostic est plus lié à la diffusion de la maladie tumorale qu'au déficit immunitaire.

CE QUI EST NOUVEAU

- L'enquête Mortalité 2000 a montré que la moitié des décès des patients infectés par le VIH était due à une cause non liée au VIH, dont 21 % par maladie terminale du foie liée au VHC et 28 % par cancer.
- L'augmentation importante de l'incidence des cancers non classants du sida reflète l'augmentation de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH et traités avec des multithérapies antirétrovirales puissantes, ainsi qu'une exposition plus importante à des oncogènes comme les papillomavirus ou le tabagisme.
- Le succès du traitement de l'hépatite C chez les patients co-infectés VIH-VHC dépend du génotype du VHC, du sexe et de l'âge du patient, du niveau de charge virale du VHC et du niveau d'immunodépression à l'instauration du traitement.
- Les hépatites chroniques B et C affectent les patients infectés par le VIH avec une prévalence plus grande que dans la population générale, du fait d'un mode de transmission proche de celui du VIH et du risque accru de passage à la chronicité en cas d'immunodépression.

Le tabagisme étant particulièrement fréquent chez les patients séropositifs,¹² le sevrage tabagique doit être facilité, ainsi que le dépistage précoce du cancer pulmonaire devant des symptômes respiratoires ne faisant pas la preuve de leur nature infectieuse. Aucune recommandation n'est établie quant à l'indication du dépistage du cancer du poumon par la réalisation systématique d'une radiographie de thorax en l'absence de signe clinique.

Cancers muqueux et cutanés

Le taux de cancers du canal anal est considérablement plus élevé (*standardized incidence ratio* [SIR] = 33)⁹ parmi les patients séropositifs pour le VIH, particulièrement chez les hommes homosexuels, mais aussi à un moindre degré chez les hétérosexuels à multipartenariat sexuel ou toxicomanes, et chez les femmes. Ce cancer est probablement lié au portage du HPV au sein de la muqueuse rectale, qui provoque la formation de lésions prénéoplasiques (ou dysplasie) de bas et de haut grades, dont l'évolution vers un cancer invasif est hautement probable.¹³ Ces tumeurs sont plus agressives que chez les patients séronégatifs, moins faciles à traiter, avec une radio-chimiorésistance plus fréquente, d'où un taux accru de récives et d'échecs du traitement.¹⁰ Cela souligne l'importance du dépistage des lésions dysplasiques de haut grade et des cancers du canal anal à un stade très précoce, notamment chez les hommes homosexuels. En pratique, la réalisation annuelle d'un frottis anal est recommandée, éventuellement complétée, en cas de dysplasie, par une anoscopie avec biopsie.

L'effet des antirétroviraux sur l'évolution des dysplasies anales est en cours d'investigation. L'augmentation de fréquence des cancers péniens constatée dans certaines études⁷ pourrait être rapprochée de celle des cancers du canal anal. De la même manière, certaines équipes ont émis l'hypothèse que l'augmentation récente de l'incidence des cancers oropharyngés amygdaliens chez les jeunes hommes séropositifs pourrait être en partie expliquée par l'association VIH, tabac et HPV.¹⁰

Enfin, il semble que les cas de mélanomes chez les patients séropositifs soient plus fréquents chez les homosexuels, avec des facteurs pronostiques péjoratifs d'emblée au moment du diagnostic (invasion en profondeur, métastases, nombre de CD4 bas) et au cours de l'évolution.¹⁰

SUICIDE ET VIH

Dans l'enquête Mortalité 2000,¹ le suicide et les maladies psychiatriques représentaient respectivement 3,9 et 0,9 % des causes de mortalité chez les patients séropositifs pour

le VIH. Parmi les décès liés à une pathologie non classante du sida, le suicide représentait 10 % des causes de décès. Chez les patients décédés par suicide, 43 % avaient une consommation excessive d'alcool et 19 % étaient des toxicomanes actifs. Une enquête similaire montre une fréquence élevée (7 %) des morts par suicide chez les patients séropositifs dans une province du Canada.¹⁴ Ces enquêtes ne reflètent que le nombre de décès par suicide, sans tenir compte des idées suicidaires et des tentatives de suicide qui semblent particulièrement fréquentes selon certaines études.^{15,16} De nombreux biais méthodologiques entachent l'évaluation des facteurs de risque de suicide chez les patients infectés par le VIH.¹⁷ Les suicides pourraient être liés à des pathologies psychiatriques sous-jacentes (trouble de la personnalité, dépression, trouble psychotique, toxicomanie active), mais aussi à une vulnérabilité accrue au suicide chez les patients séropositifs appartenant à certains groupes à risque du fait du rejet social de la toxicomanie et de l'homosexualité, indépendamment de l'infection par le VIH.

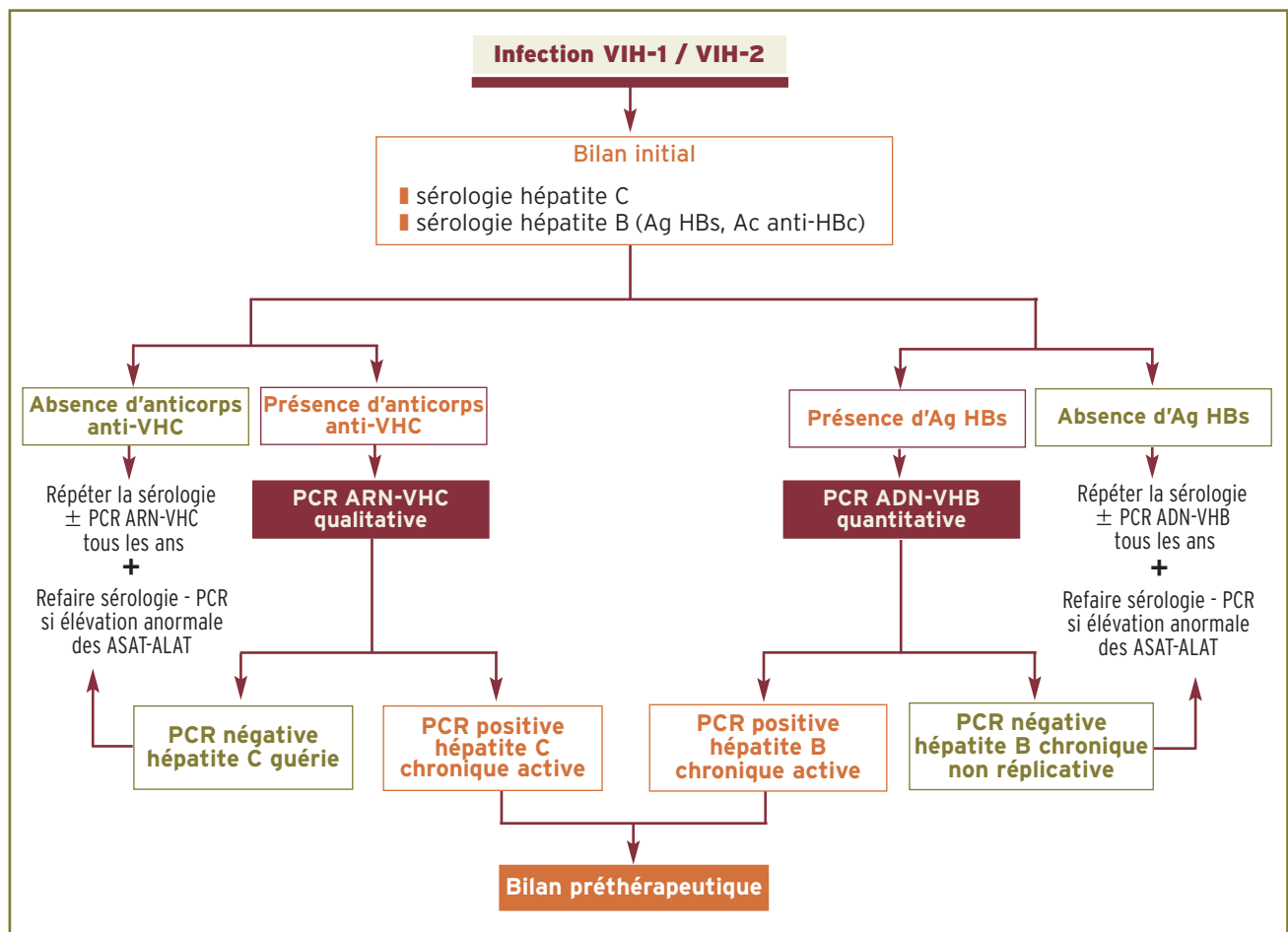


Figure 1 Bilan diagnostique des hépatites chroniques B et C.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite V ; Ag : antigène ; Ac : anticorps ; PCR : *polymerase chain reaction* ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase.

Cette dernière pourrait s'accompagner d'une incidence accrue d'idées suicidaires par elle-même, en induisant des troubles neurocognitifs s'accompagnant de troubles psychiatriques, ou en raison des effets secondaires des traitements antirétroviraux (troubles neuropsychiatriques induits par l'efavirenz, lipodystrophies), ou encore par la stigmatisation sociale de l'infection ou l'isolement social, affectif et professionnel qu'elle peut induire. Les soignants doivent ainsi facilement proposer une prise en charge psychologique afin de dépister et d'atténuer la souffrance morale.

HÉPATITES VIRALES CHRONIQUES ET VIH

Épidémiologie et histoire naturelle des hépatites chroniques au cours de l'infection par le VIH

Les hépatites chroniques B et C affectent les patients infectés par le VIH avec une prévalence plus grande que dans la population générale (24,3 % *vs* 0,86 % pour le VHC, 7 % *vs* 0,68 % pour le VHB en France).^{18,19} En effet, ces virus hépatotropes ont un mode de transmission proche de celui du VIH, les personnes infectées partageant les mêmes facteurs de risque de transmission (toxicomanie, transfusion sanguine et transmission materno-fœtale pour le VHC, rapports sexuels non protégés, toxicomanie, transfusion sanguine et transmission materno-fœtale pour le VHB. De plus, l'immunodépression induite par le VIH augmente le risque de passage à la chronicité.²⁰ La prévalence des hépatites chroniques C varie aussi avec le mode de contamination : de 8 % dans la population homosexuelle à 73 % chez les utilisateurs de drogue intraveineuse, voire 80 % chez les patients hémophiles transfusés. Depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales à partir de 1996, l'allongement de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH s'est accompagné d'une augmentation du risque de complications des maladies chroniques du foie, qui sont d'ailleurs devenues l'une des principales causes de décès dans cette population.²¹ Il est donc fondamental de dépister les hépatites chroniques B et C, car la mise en évidence de ces co-infections modifie la prise en charge clinique et thérapeutique des patients infectés par le VIH. D'autant que le risque de toxicité hépatique de certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) est accru en cas d'hépatite chronique.²²

L'hépatite C

L'infection par le VIH a un impact négatif sur l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C. Il augmente le portage chronique du VHC, soit 80 % chez les personnes non infectées par le VIH contre 95 % chez les patients déjà porteurs du VIH, et ce d'autant plus que le nombre de lymphocytes CD4⁺ est bas.²⁰ La quantité d'ARN-VHC cir-

culante est également plus élevée, ce qui est un facteur pronostique péjoratif de réponse au traitement. Par ailleurs, l'évolution vers la cirrhose est plus rapide et le risque de développer un carcinome hépatocellulaire plus important. En revanche, l'impact de l'infection par le VHC sur la progression de la maladie liée au VIH est plus controversé. Certaines études ne signalaient pas d'incidence plus élevée d'événements classants du sida chez les patients co-infectés, alors que d'autres suggèrent une progression significative plus rapide associée à une réponse immunologique moindre sous traitement antirétroviral. Enfin, il ne faut pas négliger l'impact péjoratif de la consommation excessive d'alcool qui, couplé à l'immunodépression, accélère la progression vers la cirrhose.²³

L'hépatite B

À l'instar de l'infection par le VHC, le VHB ne semble pas avoir d'impact sur la progression de l'infection par le VIH, ni sur la réponse au traitement antirétroviral. En revanche, le VIH a un effet délétère sur l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique. L'immunodépression ralentit la clairance de l'antigène HBs et les séroconversions anti-HBe, augmentant ainsi le risque d'évolution vers une hépatite B chronique (10 % des personnes infectées par le VIH et le VHB *vs* 5 % des patients non infectés par le VIH).²⁴ Le VIH augmente la réplication virale du VHB, la progression de la fibrose hépatique vers le stade de cirrhose et l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Enfin, le risque de réactivation virale du VHB avec hépatite aiguë, voire fulminante, est accru lors des phénomènes de reconstitution immunitaire chez les patients commençant un traitement antirétroviral ou lors des interruptions des antirétroviraux dotés d'une activité conjointe contre le VHB.

Démarche diagnostique et thérapeutique

Outils diagnostiques et bilan préthérapeutique

Les figures 1 et 2 résument la démarche diagnostique et préthérapeutique préconisée devant une hépatite virale chronique dans le contexte d'une infection par le VIH. Quand la recherche initiale d'une hépatite chronique est négative, il est important de répéter les sérologies annuellement (recherche des anticorps anti-VHC et de l'antigène HBs) afin de détecter une contamination. De même, il faut penser à effectuer une PCR (*polymerase chain reaction*) ARN-VHC et ADN-VHB chez tout patient ayant une élévation inexpiquée des transaminases au cours de son suivi. Certains patients très immunodéprimés ou contaminés par le VHC depuis moins de trois mois peuvent néanmoins avoir une sérologie ELISA négative. Dans ce cas, il est nécessaire d'effectuer une PCR qualitative de l'ARN-VHC. La synthèse des résultats du bilan préthérapeutique permet de discuter l'indication de l'évaluation du degré de fibrose hépatique par examen histologique

(ponction-biopsie hépatique) ou par des moyens non invasifs (marqueurs biochimiques de fibrose et/ou élastométrie). La ponction-biopsie hépatique – méthode de référence – permet, outre l'évaluation de la fibrose, de rechercher une stéatose associée (par cytopathie mitochondriale, dyslipidémie, etc.) ou une hépatotoxicité liée aux antirétroviraux.

Traitement de la co-infection VIH-VHC

En cas d'hépatite C aiguë (PCR ARN-VHC positive trois mois après la contamination), l'instauration précoce d'un traitement par bithérapie (ribavirine + peginterféron) pendant six mois réduit le risque de passage à la chronicité.²⁵ Lorsque l'hépatite C est dépistée au stade d'infection chronique, la décision de commencer un trai-

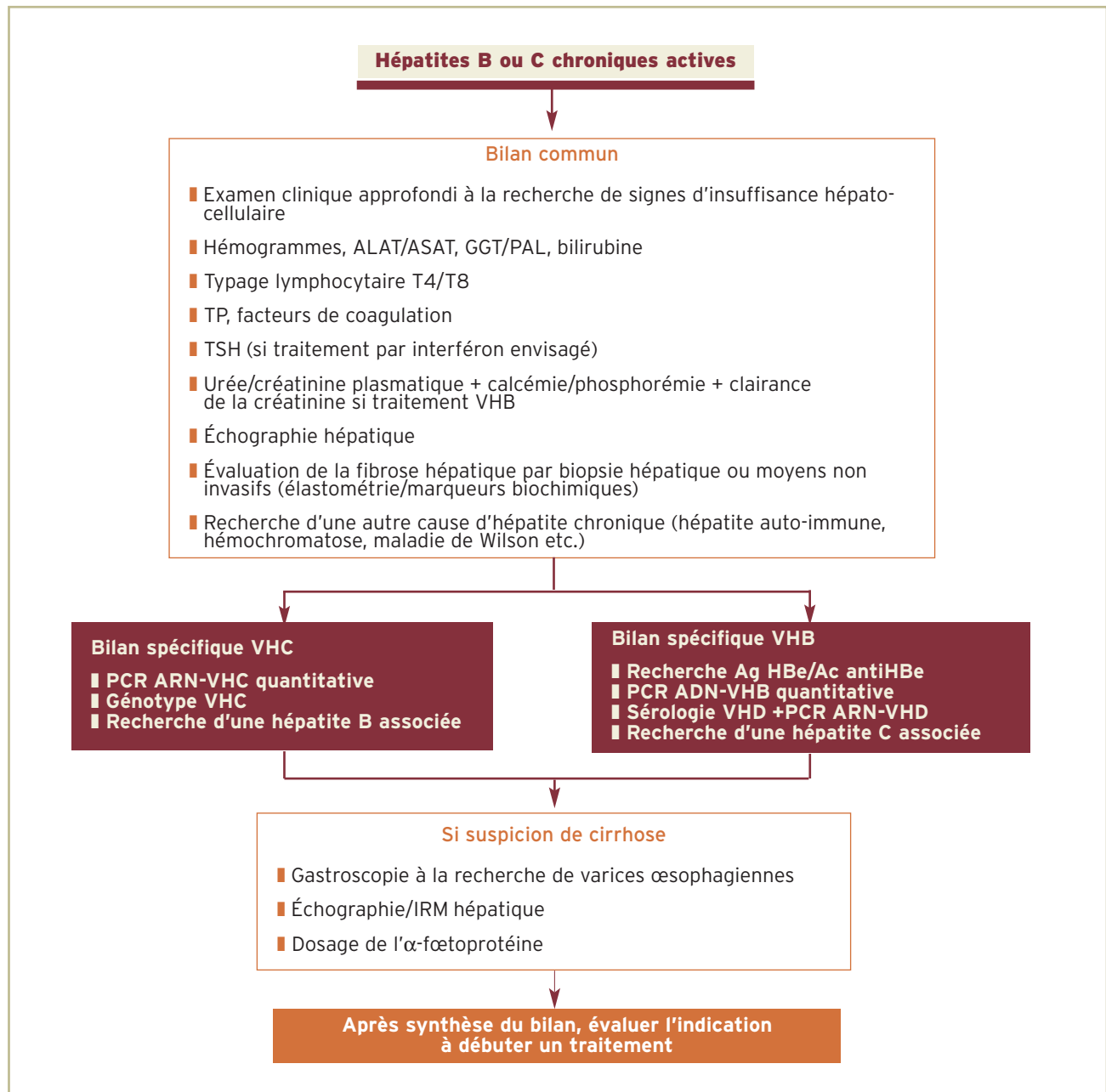


Figure 2 Bilan préthérapeutique des hépatites chroniques B et C.

VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHD : virus de l'hépatite D ; Ag : antigène ; Ac : anticorps ; PCR : *polymerase chain reaction* ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; GGT : gamma-glutamyltransférase ; PAL : phosphatases alcalines leucocytaires ; TP : temps de prothrombine ; TSH : thyroïdostimuline hypophysaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique. VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

tement (associant ribavirine et peginterféron pendant 48 semaines) est fondée sur la gravité de la maladie hépatique et la nécessité ou non d'un traitement antirétroviral. En l'absence d'indication à un traitement antirétroviral, la bithérapie anti-VHC est mieux supportée cliniquement et permet de réduire le risque d'hépatotoxicité des antirétroviraux lorsqu'ils seront instaurés. Si le patient est déjà sous antirétroviraux, il est fondamental de procéder à une surveillance clinique et biologique rapprochée (au moins mensuelle les premiers mois de traitement) afin de prendre rapidement en charge les effets secondaires possibles tels que la dépression ou les troubles hématologiques. Ces derniers peuvent nécessiter la prescription de facteurs de croissance (G-CSF [*granulocyte colony stimulating factor*], érythropoïétine). Chez un patient très immunodéprimé, le traitement du VHC n'est pas une priorité thérapeutique compte tenu du faible taux de succès virologique et de la mauvaise tolérance clinicobiologique. Plusieurs facteurs prédictifs de réponse au traitement ont été mis en évidence :^{26, 27} présence d'un génotype 2 ou 3, âge inférieur à 40 ans, sexe féminin, score de fibrose coté inférieur ou égal à F2 en Metavir, faible charge virale du VHC, nombre de CD4+ supérieur à 200/mm³. Par ailleurs, un des facteurs prédictifs les plus forts de réponse à long terme, c'est-à-dire au moins six mois après l'arrêt de la bithérapie, est la réponse à la 12^e semaine de traitement : il est licite d'interrompre le traitement si la charge virale du VHC n'a pas baissé d'au moins 2 log à cette date. En l'absence de réponse durable après un premier traitement par bithérapie bien mené, il semble qu'une 2^e ligne thérapeutique de 48 semaines par la même bithérapie permette d'obtenir 20 % de réponse prolongée supplémentaire.

Traitement de la co-infection VIH-VHB

L'objectif du traitement anti-VHB est de diminuer l'inflammation hépatique, d'arrêter la progression de la fibrose vers la cirrhose et de prévenir l'apparition du carcinome hépatocellulaire. La figure 3 présente les options thérapeutiques envisageables en fonction de la nécessité d'instaurer un traitement contre le VIH de façon concomitante. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement sont la présence de l'antigène HBe, un taux élevé d'ALAT (alanine aminotransférase) et l'absence de cirrhose. Quel que soit le traitement utilisé (interféron standard ou peginterféron, lamivudine/emtricitabine, adéfovir/ténofovir), les taux de séroconversion HBs sont quasi nuls, et la séroconversion HBe est observée chez une faible proportion de patients. En revanche, une majorité de patients ont une baisse significative de la charge virale plasmatique du VHB et des ALAT. Il faut savoir que 90 % des patients traités par lamivudine sont porteurs de souches VHB résistantes après 5 ans d'utilisation.²⁸ Par ailleurs, le ténofovir et l'emtricitabine, utilisés pour traiter l'infection par le VIH et actifs sur le VHB, n'ont pas d'autorisation de

POUR LA PRATIQUE

- Le taux de décès par suicide est élevé chez les patients infectés par le VIH. Les suicides peuvent être liés à des pathologies psychiatriques sous-jacentes, mais également à une vulnérabilité accrue au suicide chez les patients appartenant à certains groupes à risque du fait de la stigmatisation sociale de la toxicomanie et de l'homosexualité, indépendamment de l'infection par le VIH.
- L'incidence de la maladie de Hodgkin est plus élevée chez les patients séropositifs que dans la population générale et elle a encore augmenté après l'instauration des multithérapies antirétrovirales.
- Une fraction très importante des patients décédés d'événements non classants du sida fumaient du tabac (69 %) ou avaient une consommation excessive d'alcool (45 %).
- Quand la recherche initiale d'une hépatite chronique est négative, il est important de répéter les sérologies annuellement (recherche des anticorps anti-VHC et de l'antigène HBs).
- La ponction-biopsie hépatique permet, outre l'évaluation de la fibrose hépatique, de mettre en évidence une stéatose associée (par cytopathie mitochondriale, dyslipidémie, etc.) ou une hépatotoxicité liée aux antirétroviraux.
- Le traitement de l'hépatite C chronique chez le patient infecté par le VIH comporte une bithérapie associant peginterféron et ribavirine, administrée pendant 48 semaines quel que soit le génotype du VHC.
- Un traitement de l'hépatite B par analogue nucléosidique (lamivudine, emtricitabine) ou nucléotidique (ténofovir, adéfovir), ne doit pas être interrompu brusquement, car le risque de réactivation virale avec hépatite aiguë est majeur.

mise sur le marché dans le traitement du VHB. Quand un traitement contre le VHB a été commencé par un analogue nucléosidique (lamivudine, emtricitabine) ou nucléotidique (ténofovir, adéfovir), il est très important de ne pas l'interrompre, car le risque d'apparition d'une hépatite aiguë de réactivation est réel. Le meilleur traitement de l'hépatite B demeure la prévention de l'infection par la vaccination. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³, un schéma vaccinal classique, éventuellement suivi d'un deuxième schéma vaccinal chez les patients non répondeurs initiaux, permet de protéger 80 % des patients environ. Cette vaccination est insuffisamment prescrite.

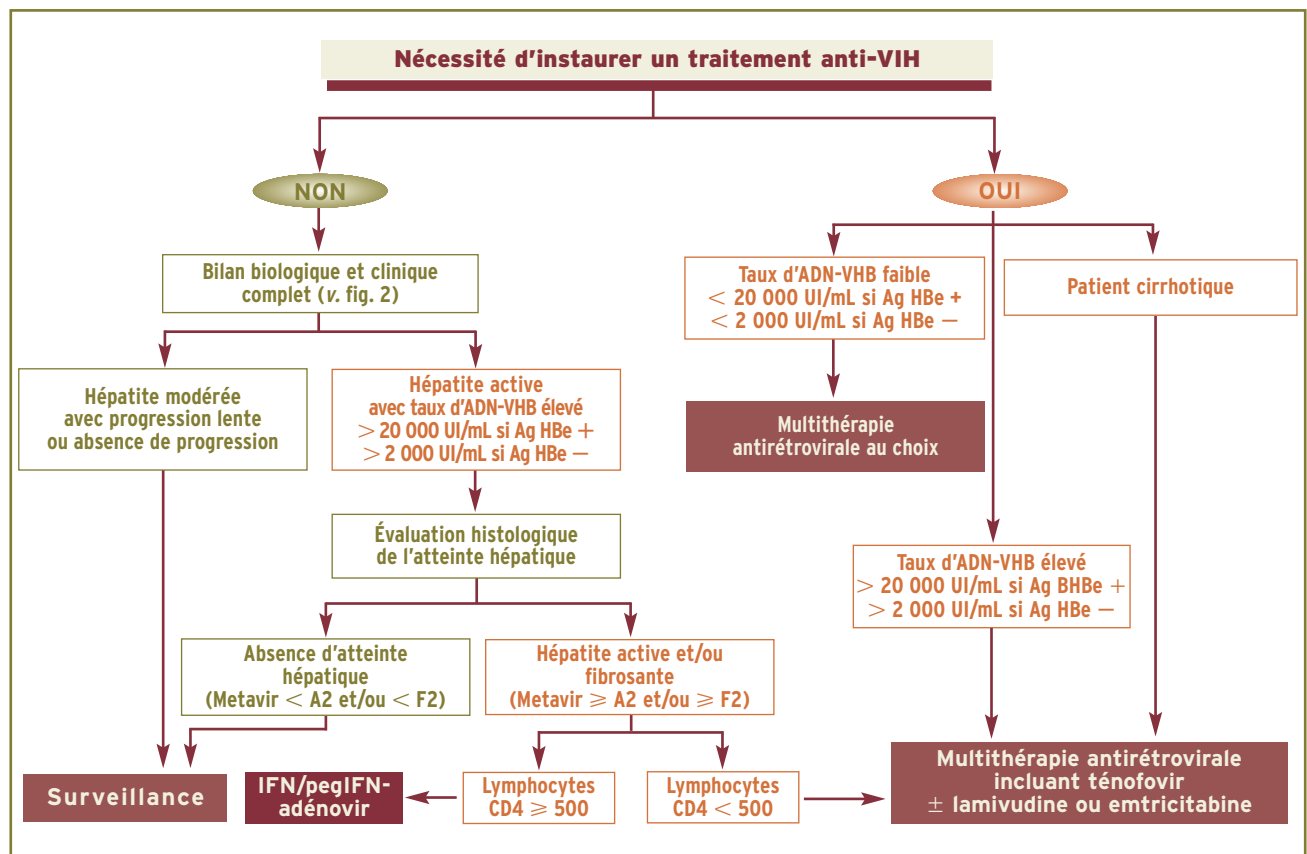


Figure 3 Algorithme de traitement des patients infectés par le VIH et porteurs d'une hépatite B chronique.

D'après la 1^{re} Conférence de consensus européenne sur le traitement de l'hépatite B et C chez les patients co-infectés par le VIH. Paris, mars 2005.

Précautions et recommandations d'usage des antirétroviraux chez le patient co-infecté

La grande majorité des antirétroviraux sont hépatotoxiques et ce risque est majoré par la présence d'une hépatite C ou B chronique active.²² Dans le contexte d'une co-infection, il est important de réaliser un dosage plasmatique des antirétroviraux, car leur concentration augmente chez les patients ayant une insuffisance hépatique et le dépassement du seuil thérapeutique peut entraîner une majoration des effets secondaires, notamment neurologiques avec l'efavirenz.

Deux mécanismes majeurs sont responsables d'une augmentation du risque d'atteinte hépatique lors de l'utilisation d'antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le premier est l'acidose lactique avec stéatose hépatique. Ce risque est principalement lié à l'usage de la stavudine (d4T) et de la didanosine (ddI) [moins souvent à celui de la zidovudine (AZT)]. Ce risque n'est pas augmenté en cas d'hépatite chronique non traitée, mais il est potentialisé par l'usage concomitant de ribavirine, d'où une

association contre-indiquée. Le second mécanisme est l'hypersensibilité à l'abacavir qui survient dans 90% des cas dans les premières semaines de traitement, qui peut accentuer des troubles hépatiques préexistants.

Les hépatites médicamenteuses sont fréquentes lors de l'utilisation d'inhibiteurs non nucléosidiques tels que la névirapine ou, à un moindre degré, l'efavirenz. La névirapine est responsable d'une réaction d'hypersensibilité, avec nécrose hépatique apparaissant dans 90% des cas dans les six semaines suivant l'instauration du traitement. Des cas d'hépatites fulminantes ont été observés, notamment chez les femmes dont les lymphocytes CD4 étaient supérieurs à 280/mm³. Une vigilance particulière doit être exercée avec dosage hebdomadaire des transaminases dans les premiers mois de traitement par la névirapine. L'autre effet secondaire hépatique plus courant des inhibiteurs non nucléosidiques est l'augmentation des transaminases et des gamma-GT (gamma-glutamyltransférases), témoignant d'une toxicité hépatique qui s'installe avec le temps, et particulièrement fréquente chez les patients ayant une hépatite virale chronique.

Infection par le VIH : des transplantations d'organes désormais envisageables

Depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, l'allongement de la durée de vie des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a profondément modifié le profil des maladies chroniques les affectant, avec une augmentation de la prévalence des maladies terminales hépatiques (dues aux hépatites chroniques B et C, rénales et cardiovasculaires (d'origine iatrogène ou par effet direct du VIH). Avant 1996, l'infection par le VIH était une contre-indication formelle à la transplantation, du fait du nombre restreint de greffons proposés en priorité à des patients à plus longue espérance de vie, de la lourdeur des chimiothérapies immunosuppressives nécessaires à la prévention du rejet de greffon, et du risque d'accélération de la maladie sida. Les nouvelles recommandations ont toutefois pris en compte l'allongement de la durée de vie des patients et l'amélioration de leur qualité de vie, en autorisant la transplantation d'organes dans les cas d'infection par le VIH bien contrôlée chez des patients cliniquement stables.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Les maladies terminales du foie sont l'une des premières causes de décès (par cirrhose ou par carcinome hépatocellulaire) chez les patients infectés par le VIH.¹ Lors de la conférence de consensus sur les transplantations hépatiques qui a eu lieu à Lyon en 2005,² des recommandations précises concernant les patients infectés par le VIH ont été émises. Chez les patients ayant une hépatopathie sévère engageant le pronostic vital dans les 2 à 3 ans, la transplantation peut être une option thérapeutique envisageable en absence de maladie sida, si la charge virale VIH est indétectable sous traitement antirétroviral et si le taux de lymphocytes CD4+ est supérieur à 100/mm³. Une infection par le VIH non contrôlée, une toxicomanie active ou une alcoolisation persistante, tout comme une absence prévisible d'observance aux traitements immuno-

suppresseurs sont autant de critères d'exclusion de la transplantation. Les résultats, en termes de survie après transplantation hépatique, dépendent principalement du type d'infection virale responsable de la cirrhose. En cas d'hépatite B chronique, la survie est excellente et proche de celle des patients non infectés par le VIH. En revanche, en cas d'hépatite C chronique, la récurrence fréquente de l'infection virale sur le greffon et le risque important de toxicité mitochondriale obèrent significativement le succès de la transplantation.³

TRANSPLANTATION RÉNALE

La problématique de la transplantation rénale dans le contexte du VIH est un peu différente de celle de la transplantation hépatique du fait d'un recul post-greffe moins grand et d'un nombre de patients greffés plus faible. Aux causes d'insuffisance rénale aiguë communes aux patients non séropositifs pour le VIH, s'ajoutent chez les patients infectés par le VIH, la néphrotoxicité de certains médicaments tels que le foscarnet ou l'amphotéricine B qui conduit néanmoins exceptionnellement à l'insuffisance rénale terminale. Trois syndromes associés au VIH sont responsables d'insuffisance rénale chronique : la microangiopathie thrombotique, la maladie rénale par complexes immuns et la néphropathie associée au VIH (HIVAN : association d'une glomérulosclérose focale et d'une dilatation microkystique des tubules rénaux). Les quelques études concernant le suivi des patients transplantés rénaux dans un contexte d'infection par le VIH rapportent un taux de rejet du greffon semblant plus important, sans que les raisons en soient élucidées.⁴

Le recul sur les transplantations cardiaques en cas d'infection par le VIH est encore plus faible, et seuls des cas cliniques rapportant des succès à court terme de transplantations, sans données de suivi à moyen terme, ont été publiés.⁵

LE PROBLÈME DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Quel que soit l'organe transplanté, l'un des défis majeurs à relever est la maîtrise des interactions médicamenteuses entre traitement antirétroviral et traitement immunosuppresseur. En effet, des médicaments comme le tacrolimus ou la ciclosporine interagissent avec le cytochrome P450, tout comme les inhibiteurs de protéase et les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ces interactions se traduisent par une baisse ou une augmentation toxique de la concentration des immunosuppresseurs, et peuvent entraîner un rejet aigu de greffon. Il est donc très important d'effectuer chez tous les patients greffés sous traitement immunosuppresseur des dosages plasmatiques répétés et d'adapter les doses des médicaments immunosuppresseurs et anti-VIH en conséquence.

1. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16:1663-71.
2. Haute Autorité de santé. Conférence de consensus - Indications de la transplantation hépatique - Lyon, France. 2005. <http://www.anaes.fr/anaes/publications>.
3. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, Vittecoq D. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003;39:3-6.
4. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003;76:370-5.
5. Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. *N Engl J Med* 2003;348:2323-8.

Les inhibiteurs de protéase entraînent fréquemment une augmentation asymptomatique des transaminases, en particulier chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C et ce phénomène décrit initialement avec le ritonavir, premier inhibiteur de protéase commercialisé, serait dépendant de la dose. D'une façon générale, et d'autant plus que le patient est co-infecté par le VHB ou le VHC, il est impératif de contrôler, à l'introduction de tout nouvel antirétroviral, la valeur des transaminases sériques, tous les quinze jours pendant les deux à trois premiers mois de traitement, et régulièrement par la suite (au moins tous les trois mois).

CONCLUSION

L'infection par le VIH a entraîné le décès de 964 patients en France en 2 000. Les maladies classantes du sida étaient encore responsables de 47 % de ces décès. Cependant, la moitié des patients sont décédés de causes non directement liées à l'infection, telles que les cancers non classants sida, les complications des co-infections par le VHB ou par le VHC et les suicides. Ces comorbidités requièrent une prise en charge propre. Le dépistage des infections par le VHB et le VHC, de certains cancers, la lutte contre la consommation de tabac et la prise en charge des troubles psychologiques, sont donc une nécessité pour les praticiens prenant en charge les patients infectés par le VIH. ■

SUMMARY HIV infection and comorbidities

The incidence of opportunistic infectious diseases and the mortality rate associated to the HIV infection have greatly decreased with the wide use of the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). However, the "Mortalité 2000" study conducted in France on the causes of deaths in the HIV infected population has revealed that 47 % of deaths were still due to an opportunistic infection, whereas 50 % of them are not associated with the HIV infection (the four main causes being cancer, chronic hepatitis C, cardiovascular diseases and suicide). The longer life expectancy of patients treated with HAART has led to an increased frequency of complications due to chronic viral B and C hepatitis. The higher prevalence of hepatitis viral infections in the HIV-infected patients implies to methodically screen this population for HCV and HBV markers, and consequently modify the clinical and therapeutic management of co-infected patients.

Rev Prat 2006 ; 56 : 995-1004

RÉSUMÉ Comorbidités chez le patient infecté par le VIH

L'incidence des maladies infectieuses opportunistes et la mortalité globale liée à l'infection par le VIH ont beaucoup diminué depuis l'apparition des multithérapies antirétrovirales. Néanmoins, l'enquête Mortalité 2000, conduite en France sur les causes de décès des patients infectés par le VIH, a montré que 47 % des décès sont encore dus à des maladies classantes du sida, tandis que 50 % des décès ne sont pas liés au VIH (les quatre principales causes de décès non liées au VIH étant le cancer, l'infection par le VHC, les maladies cardiovasculaires et le suicide). L'allongement de la durée de vie constaté de façon contemporaine à l'utilisation des multithérapies s'est aussi accompagné d'une augmentation du risque de complications des maladies chroniques du foie dues à l'hépatite B ou C. La prévalence plus élevée des infections chroniques par le VHB ou le VHC dans cette population impose de dépister précocement ces pathologies, car la mise en évidence de telles co-infections modifie la prise en charge clinique et thérapeutique des patients.

RÉFÉRENCES

- Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34:121-30.
- Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004;101:317-24.
- Launay O, Guillemin L. Epidemiology of HIV-associated malignancies. *Bull Cancer* 2003;90:387-92.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-44.
- Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of Non-AIDS-Defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3447-53.
- Spano J, Atian D, Breau J, Farge D. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part II. Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Intern Med* 2002;13:227-32.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, for the AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of Cancer With AIDS-Related Immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001;285:1736-45.
- Grulich AE, Li Y, McDonald A, Correll PKL, Law MG, Kaldor JM. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002;16:1155-61.
- Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425-32.
- Spano J, Faivre S. Non-AIDS-related malignancies: prognostic and treatment. *Bull Cancer* 2003;90:413-8.
- Spano J, Massiani M, Bentata M, et al. Lung cancer in patients with HIV. Infection and review of the literature. *Med Oncol* 2004;21:109-15.
- Stall R, Greenwood G, Acree M, Paul J, Coates T. Cigarette smoking among gay and bisexual men. *Am J Public Health* 1999;89:1875-8.
- Ortholan C, Francois E, Gerard J. Lésions préneoplasiques et cancer du canal anal. *Bull Cancer* 2003;90:405-11.
- Krentz H, Kliever G, Gill M. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Medicine* 2005;6:99-106.
- Heckman T, Miller J, Kochman A, Kalichman S, Carlson B, Silverthorn M. Thoughts of suicide among HIV-infected rural persons enrolled in a telephone-delivered mental health intervention. *Ann Behav Med* 2002;24:141-8.
- Haller DL, Miles DR. Suicidal ideation among psychiatric patients with HIV: psychiatric morbidity and quality of life. *AIDS Behav* 2003;7:101-8.
- Komiti A, Judd F, Grech P, et al. Suicidal behaviour in people with HIV/AIDS: a review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:747-57.
- Larsen C, Pialoux G, Salmon D, et al. Prévalence des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. *BEH* 2005;23:109-12.
- InVS. Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime générale de France métropolitaine, 2003-2004. Paris : InVS, 2005.
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16:1663-71.
- Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3451-5.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
- Gilson RJC, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606.
- Vogel M, Bieniek B, Jessen H, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005;12:207-11.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-48.
- Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-6.

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.